

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-520272

(P2002-520272A)

(43) 公表日 平成14年7月9日(2002.7.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 C 0 7 6
31/215		31/215	4 C 0 8 4
31/366		31/366	4 C 0 8 6
45/00		45/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-558801(P2000-558801)
 (86) (22) 出願日 平成11年7月7日(1999.7.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年1月9日(2001.1.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP99/04757 ✓
 (87) 国際公開番号 WO00/02541
 (87) 国際公開日 平成12年1月20日(2000.1.20)
 (31) 優先権主張番号 198 30 732.2
 (32) 優先日 平成10年7月9日(1998.7.9)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA

(71) 出願人 エルティエス ローマン テラピーズ
 スターメ アーゲー
 ドイツ、デー 56626 アンダーナッハ、
 ローマンシュトラッセ 2
 (72) 発明者 ベアトルト、アヒム
 ドイツ、デー 56626 アンダーナッハ、
 エアフルター シュトラッセ 1
 (74) 代理人 弁理士 池内 寛幸 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血清脂質レベルに作用する活性成分を少なくとも一つ含有する皮膚透過性プラスター

(57) 【要約】

本発明は、生体の血清脂質レベルに作用する活性成分を少なくとも一つ含有する製剤に関する。前記製剤は、自己接着性マトリックス層に前記活性成分を含有する経皮治療プラスターの形態であり、前記自己接着性マトリックス層は、皮膚と反対側に位置し、前記活性成分が浸透しない裏打ち層で覆われていてもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体の血液脂質レベルへの作用を持つ活性物質を少なくとも一つ含有する製剤であって、活性物質不浸透性裏打ち層により皮膚から離れた側が覆われることができる自己接着マトリックス層の中に前記活性物質を含有する皮膚透過性治療パッチの形態で存在することを特徴とする製剤。

【請求項2】 ヒドロキシメチルグルタリル-C o A (hydroxymethylglutaryl - CoA) 還元酵素を阻害する少なくとも一つの活性物質を含有する請求項1記載の製剤。

【請求項3】 ヒドロキシメチルグルタリル-C o A (hydroxymethylglutaryl - CoA) 還元酵素を阻害する前記活性物質が、その分子中に、ベータ-ヒドロキシカルボン酸 (beta - hydroxycarboxylic acid) またはテトラヒドロ-4-ヒドロキシー-6-オキソ-2H-ピラン (tetrahydro - 4 -hydroxy - 6 -oxo - 2H -pyrans) の構造的特徴を有する請求項1または2記載の製剤。

【請求項4】 ヒドロキシメチルグルタリル-C o A (hydroxymethylglutaryl - CoA) 還元酵素を阻害する前記活性物質が、塩の形態またはエステル形態で存在する請求項1から3の一項以上に記載の製剤。

【請求項5】 ヒドロキシメチルグルタリル-C o A (hydroxymethylglutaryl - CoA) 還元酵素を阻害する前記活性物質が、ロバステチン (lovastatin)、シムバステチン (simvastatin)、メバステチン (mevastatin)、プラバステチン (pravastatin)、フルバステチン (fluvastatin)、アトルバステチン (atorvastatin)、エプタステチン (eptastatin) またはセリバステチン (cerivastatin) である請求項1から4の一項以上に記載の製剤。

【請求項6】 前記マトリックスの自己接着層が、ホモポリマー、コポリマーまたはブロックポリマーの少なくとも一つを含有する請求項1から5の一項以上に記載の製剤。

【請求項7】 前記自己接着マトリックス層が、ポリアクリレート、シリコーン、ポリイソブチレン、ポリイソプレン、ポリスチレン、エチレンビニルアセテート、ゴムまたは類似で合成のホモポリマー、コポリマー若しくはブロックポリマーに基づく集合体 (mass) である請求項1から6の一項以上に記載の製剤。

【請求項8】 前記自己接着集合体（mass）が、ホットメルト接着剤である請求項1から7の一項以上に記載の製剤。

【請求項9】 前記自己接着集合体（mass）が、皮膚を通した前記活性物質の浸透を促進する補助物質を少なくとも一つ含有する請求項1から8の一項以上に記載の製剤。

【請求項10】 前記自己接着集合体（mass）が、粘着性（tack）を増加させる補助物質を含む請求項1から9の一項以上に記載の製剤。

【請求項11】 前記自己接着集合体（mass）が、可塑剤を含む請求項1から10の一項以上に記載の製剤。

【請求項12】 前記自己接着集合体（mass）が、皮膚の炎症を緩和する補助物質を少なくとも一つ含む請求項1から11の一項以上に記載の製剤。

【請求項13】 前記自己接着集合体（mass）が、粘着への作用を持つ物質を少なくとも一つ含む請求項1から11の一項以上に記載の製剤。

【請求項14】 特に、全身の脂質代謝障害、いわゆる高リポタンパク血症のケース、そして心筋梗塞のような血管性疾病、同様に動脈閉塞疾病のケースにおいて増加した血漿脂質レベルを低下させるための手段を生じさせるための前記製剤の使用。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

血液中脂質レベルへの作用を持つ活性物質の少なくとも一つを含有する組成物

【0002】

本発明は、生体の血液中脂質レベルへの作用を持つ活性物質の少なくとも一つを含有する製剤に関する。この活性物質は、生体の脂質代謝に介在し、かつそれに関する疾病の処置に使用される活性物質のグループの一員である。前記物質は、好ましくは、ヒドロキシメチルグルタリル-C o A (hydroxymethylglutaryl-CoA) 還元酵素 (HMG-CoA還元酵素) 阻害剤である。

【0003】

全身脂質代謝障害、特に、いわゆる高リポタンパク質血症は、動脈硬化的血管疾病と、心筋梗塞、卒中症および動脈閉塞のようなそれらの結果とにおいて、大変重要である。米国とヨーロッパにおいて、成人の約15%は、血中の脂質レベルの増加による心臓血管病に遭うという増大するリスクを持つ。予防、治療および結果の処置のための賢明なスターティングポイントは、増大した血漿脂質レベルを低下させることからなる。高リポタンパク質血症の処置の基礎は、いずれも適切なダイエットである。体重の正常化、適切なダイエットの組み立て、全カロリーの30%未満の脂質の比率、食物繊維の十分な摂取、そしてコレステロール摂取を減らすこと（特に1日当たり300mg未満）は、確実にするに違いない。さらに、不飽和（上記全ての一価不飽和）脂肪酸の摂取を増加させることは望ましい。なぜなら。これらはリポタンパク質の代謝を改善するからである。もし、食事測定単独によって血中脂質レベルの十分な正常化の達成が不可能であり、かつこれがアテローム性動脈硬化症のより高いリスクを意味するとすれば、脂質低下薬が追加して示される。脂質低下薬を用いた処置により、これらの疾患の著しい減少が達成できる。例えば、LCAS-リポタンパク質とアテローム性冠状動脈硬化症の研究；脂質-乏血症におけるプラバステチン (Pravastatin) の長期間の介在；処置-コレステロールおよび再発する発生の試み、の最近の研究は、処置前の血中脂質レベルがほんのわずかに増加したか、若しくは正常範囲内でさえも、アテローム性動脈硬化症の予防のための薬剤療法が効果的であることを示す

ことができる。

【0004】

バイパス手術の長期の成功は、しばしば前記バイパスにおけるアテローム性動脈硬化症により制限される。アテローム性動脈硬化症の進行は、血中LDLレベルの首尾一貫した低下により、減少できる。ロバステチン (lovastatin) による術後処置は、バイパスを長く広げた状態を維持し、それによってバイパス手術の予後が改善されるようになった。

【0005】

脂質低下薬は、トリグリセリドおよびコレステロール血中レベル低下物質と、コレステロールの血中レベルを選択的に下げる物質とに分類することができる。前記物質のなかで、最初の物質グループに属するのは、例えば、アリールオキシアルカンカルボン酸 (aryloxyalkanecarboxylic acids)、例えば、クロフィブレート (clofibrate)、エトフィブレート (etofibrate)、エトフィルリン (etofylline)、クロフィブレート (clofibrate)、ベザフィブレート (bezafibrate)、フェノフィブレート (fenofibrate)、ゲムフィブロジル (gemfibrozil)、ニコチニックアイッド (nicotinic acid)、ニコチニルアルコール (nicotiny alcohol) およびアシピモックス (acipimox) である。コレステロール血中レベルに主に作用する物質の例は、コレステラミン (colestyramine) 若しくはコレステポル (colestipol) のような陰イオン交換樹脂、ヒドロキシメチルグルタリル-CoA (hydroxymethylglutaryl - CoA) 還元酵素のインヒビター、HMG-CoA還元酵素、ロバステチン (lovastatin)、シムバステチン (simvastatin)、メバステチン (mevastatin)、プラバステチン (pravastatin)、フルバステチン (fluvastatin)、セリバステチン (cerivastatin) 若しくはアトルバステチン (atorvastatin) のようなインヒビター、プロブコル (probucol)、デキシトロシロキシニン (dextrothyroxine) およびシトステロール (sitosterol) である。

【0006】

これらの物質は、コレステロール合成の初期のステージで、ヒドロキシメチルグルタリル-CoA (hydroxymethylglutaryl - CoA) 還元酵素を阻害する。これ

らのインヒビターは、高コレステロール血症の処置のための最もよく効く物質である。

【0007】

商業的投与形態は、一般に、5から40mgの投与量での錠剤およびカプセルである。前記活性物質は、例えば、水素酸素酸のナトリウム塩（例えば、プラバスタチン）のような若しくはプロドラッグのようなそれらの活性形態において、例えばそれらのラクトン形態（例えば、ロバステチン）において、どちらも投与される。しかし、経口処置後、使用された投与量のほんの約30%が胃腸から吸収される。前記活性物質の吸収部分は、それから、考慮すべき最初の乗り越える効果への主題である。絶対的生物的有効性は10から30%の範囲に及ぶ。前記活性物質の平均半減期は、14時間のアトルバステチンを除き、1から2時間の範囲である。

【0008】

HMG-CoA還元酵素インヒビターを含む製剤および意図した局所的適用は従来技術である。皮膚病の治療のためにこのクラスの物質が用いられることができる。ここで、HMG-CoA還元酵素インヒビターは、例えば、皮膚のため若しくはアクネ（acne）の処置のための抗老化剤として、抗乾癬として、供給される。前記活性化合物は、ここに、ジェル、軟膏またはクリームのような古典的投与形態に組み込まれる。治療上ではない使用は、正常で単に不十分に吸収される物質の経皮的吸収速度を向上させるためのここに述べた物質クラスの使用にある。物質のこのクラスの経皮的適用を考慮するシステムの記述は、より不足している。US 5,629,014は、ロバステチンの皮膚または粘液膜へのコントロールされた放出のために適したシステム‘インターアリア（inter alia）’を記述している。前記システムは、活性物質貯蔵所として供給される微小細胞性ポリエステル若しくはポリエーテルのフォーム（foam）を含む。このフォームは、それ自身接着性がないから、適用表面上に前記フォームを固定するために、追加的手段が必要になる。このフォーム様システムは、相対的に硬くかつ柔軟性がない。だから、その高さゆえに露出し、前記システムが意図的でなくはがれ易く、かつ体の動きを制限するから、患者による適用はまったく实际的でない。

【0009】

全体的グループとして示された、脂質低下剤の経皮的適用は、DE3634016C2において言及されている。このシステムは、接着性に寄与する成分が非接着性活性物質貯蔵部から分かれて存在することが特徴である。

【0010】

上記言及した従来技術からスタートして、本発明は、生体の血中脂質レベルへの作用を有する活性物質を少なくとも一つ含有する製剤の提供を目的とする。その製剤により、延期された期間の間一定の低い割合で起こり、かつ正確に投与できる治療上の活性物質の放出を達成することが可能となる。そして、その製剤は、特に、適用のユーザーフレンドリーモードを提供する間、前記物質の絶対的生物的有用性を保証する。前記製剤は活性物質貯蔵部として使用される。

【0011】

この目的を達成するために、請求項1の前置き部において言及されたような種類の製剤において、その発明により、活性物質不浸透性裏打ち層により皮膚から離れた側が覆われることができる自己接着マトリックス層の中に前記活性物質を含有する皮膚透過性治療パッチの形態で存在する製剤が提案される。

【0012】

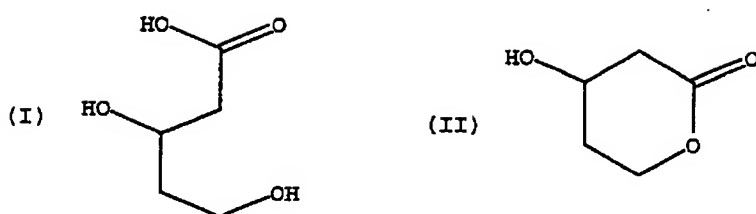
前記活性物質の放出が長期間にわたり事実上一定でありかつ正確にコントロールされる点において、本発明による前記経皮治療適用システムは、前記物質の絶対的生物的有効性の意味ある増加を伴い、極めて有効な薬剤療法を確実にする。

【0013】

さらに、サブクレームにより実施例が提供される。特に、前記自己接着集合体(mass)は、ヒドロキシメチルグルタリル-CoA (hydroxymethylglutaryl-CoA)還元酵素を阻害する活性物質を少なくとも一つ含有することを特徴とし、ベーターヒドロキシカルボン酸(I)またはテトラヒドロ-4-ヒドロキシー-6-オキソ-2H-ピラン(II)の構造的要素を含むことを特徴とする。前記活性物質は、その塩の形態で、またはエステルで存在してもよい。

【0014】

【化1】



【0015】

前記発明のパッチのために、ポリアクリレート、シリコーン、エチレンビニルアセテート、ゴム、ゴム様の合成されたホモポリマー、コポリマー若しくはブロックポリマー、またはホットメルト接着剤等に基づく自己接着集合体（mass）を使用してもよい。

【0016】

ポリアクリレートに基づく集合体（mass）は、それらの製品のために、アクリル酸および／またはアルキルアクリル酸、特に、メタクリル酸またはその誘導体、特に、アルキルエステルが使用されることを特徴とする。アクリル酸および／またはアルキルアクリル酸のアルキルエステルのなかで、アルキル残基において1から18の炭素原子を持つもの、特に、メチル、エチル、n-ブチル、イソブチル、ペンチル、2-エチルブチル、n-ヘキシル、ヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、2-エチルヘキシル、n-デシル、イソデシル、n-ドデシル、およびステアリルアクリレートまたはメタクリレートが好ましい。これらに加えて、さらに、モノマーはポリマー／コポリマーの構造に参加することができる。例えば、アクリルアミドおよび／またはメタクリルアミド、アクリル酸および／またはメタクリル酸のヒドロキシアルキルエステルおよびポリアルキレングリコールエステル、アクリル酸および／またはメタクリル酸またはそれらの塩の窒素含有モノマー、エチレン、ビニルアセテート、ビニルプロピオネート、ビニルブチレート、ビニルピロリドン、ビニルクロライド、ビニルトルエン、アクリロニトリルまたはスチレンがある。

【0017】

シリコーンに基づく集合体（mass）は、大きな自由体積、低い気化温度、高い柔軟性、高いガス透過性、生物学的適合性、低い表面張力、良い濡れ性、温

度安定性、化学的不活性、良い粘着性、接着性、密着性を持つことを特徴とする。典型的には、シリコーンベースの集合体は、3次元ネットワークにより特徴付けられる、低粘性ポリジメチルシロキサンおよびシリコン樹脂を含む重縮合物を含む。いわゆるアミン抵抗性の増大のため、ポリジメチルシロキサンの末端水酸基とトリメチルシロキサンとを重合することは可能である。

【0018】

本発明で使用されるゴム様合成ホモポリマー、コポリマー若しくはブロックポリマーの例は、ポリイソブチレン、ポリイソプレン、ポリスチレン、スチレンーブタジエーンスチレンコポリマー、スチレンーイソプレンーすチレンコポリマー、スチレンーエチレン／ポリプロピレンーすチレンコポリマー、スチレンーエチレン／ブチレンーすチレンコポリマー、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレンーブタジエンコポリマー、スチレンーイソプレンコポリマーまたはスチレンーイソプレンーブチレンブロックコポリマーである。

【0019】

さらに、裏打ち層が含まれていてもよく、それは自己接着集合体 (mass) と結合している。この裏打ち層は、前記活性物質に対し不浸透性であり、閉塞的特徴を有する。通常の製剤において使用されるいずれの材料も使用できる。そのような材料の例は、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑化されたビニルアセテートービニルクロライドコポリマー、ナイロン、エチレンービニルアセテートコポリマー、可塑化されたポリビニルクロライド、ポリウレタン、ポリビニリデンクロライド、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリアミドまたはアルミニウムである。

【0020】

前記組成物は、さらに、粘着剤、浸透促進剤、皮膚の炎症を緩和させる薬剤、アルミニウム、チタニウムなどの金属イオン、密着性を増加させるための可塑剤、パラフィン、環状炭化水素または植物油を含んでもよい。

【0021】

粘着増加剤として、コロホニー樹脂、ポリテルペン樹脂、石油樹脂、クロマンーインデン樹脂、テルペンーフェノール樹脂、炭化水素樹脂または液状ポリブテ

ン樹脂が使用されてもよい。

【0022】

前記活性物質浸透促進剤の例は、ピロリドン誘導体、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、脂肪酸エーテル、パラフィン誘導体、テルペン、エチレングリコールモノアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアリールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシプロピレンアルキルエーテル、プロピレングリコール脂肪酸誘導体、グリセロール脂肪酸エステル、ポリソルベート、ポリオキシソマー (poloxamers)、ジアルキルサルフォキサイド (dialkyl sulfoxides)、尿素および尿素誘導体、グリセロール、天然油、ロウロカプラミス (laurocaprames)、リン脂質、アミド、アミノ酸、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアミド、アセトニド (acetonides)、カルシウムチオグリコレート、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、アルキルサルフェート、ラウリル硫酸ナトリウム、テトラヒドロフラフリルアルコール、N, N-ジエチル-m-トルアミド、抗コリン作用薬、微小環状化合物、またはイソソルビトールおよびペンタノールのような極性溶媒である。

【0023】

本発明の前記製剤は、同様に、ビスアボロール (bisabolol)、カミルレオイル、アラントイン、グリセロールまたはジパンテノール (dipanthenol) のような皮膚炎症緩和剤を含んでいてもよい。

【0024】

以下実施例により、本発明を説明する。

【0025】

実施例1

シリコーンに基づく自己接着性ポリマー溶液626g (例えば、BIO PS A X7-4301、70質量%、n-ヘプタン中) と、2-ピロリドン (ロバステチンも含有) 48g とを混合し、そして、ドクターナイフを用い、フッ素ポリマー化ポリエステルフィルム (登録商標Scotchpak 1022) の上に、600 μ mのフィルム厚に塗布した。前記湿潤フィルムを50℃で30分間

乾燥し、その後、ポリエステルフィルム（例えば、H o s t a p h a n R N 1 5）とラミネートした。この方法において調製された接着性フィルムの単位面積当たりの質量は、約 300 g/m^2 であった。前記ラミネートから、所望サイズのT T S sを、適したパンチで打ち抜き、分離した牛乳房皮に対する透過度をインビトロ（in vitro）で測定した。72時間に渡り、流れ速度（flow rate）は、平均で $0.3\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$ であった。

【0026】

実施例2

シリコーンに基づく自己接着性ポリマー溶液452.9g（例えば、B I O P S A X 7-4301、70質量%、n-ヘプタン中）と、オレイン酸エチル（ロバステチンも含有）6.6gとを混合し、そして、ドクターナイフを用い、フッ素ポリマー化ポリエステルフィルム（登録商標S c o t c h p a k 1022）の上に、 $600\text{ }\mu\text{m}$ のフィルム厚に塗布した。前記湿潤フィルムを 50°C で30分間乾燥し、その後、ポリエステルフィルム（例えば、H o s t a p h a n R N 1 5）とラミネートした。この方法において調製された接着性フィルムの単位面積当たりの質量は、約 300 g/m^2 であった。前記ラミネートから、所望サイズのT T S sを、適したパンチで打ち抜き、分離した牛乳房皮に対する透過度をインビトロ（in vitro）で測定した。72時間に渡り、組み入れられた前記活性物質は、ほとんどの量が、牛乳房皮を透過して拡散した。

【0027】

実施例3

カルボキシル基含有ポリアクリレートに基づく自己接着剤（例えば、D u r o t a k 387-2052、48.1質量%、エチルアセテート、n-ヘプタン、2-プロパノールおよびエタノール混合液中）85.34g、ヒドロフィリアクリレート（hydrophile acrylate）接着剤混合物（例えば、P l a s t o i d E 35 H、60質量%、エチル酢酸中）85.34g、エチル酢酸12.5gおよび2-ピロリドン（ロバステチンも含有）8.4gを混合し、そして、ドクターナイフを用い、シリコン化ポリエステルフィルム（例えば、登録商標H o s t a p h a n R N 100）に対し、 $400\text{ }\mu$ 厚みのフィルム状に塗布した

。前記湿潤フィルムを50℃で30分間乾燥し、その後、ポリエステルフィルム（例えば、Hostaphan RN 15）とラミネートした。この方法において調製された接着性フィルムの単位面積当たりの質量は、約130 g/m²であった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Serial Application No.
PCT/EP 99/04757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/70 A61K31/366		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 24032 A (NOVO NORDISK A/S) 20 May 1999 (1999-05-20) page 9, line 23 - line 27 page 11, line 30 - page 13, line 6 claims 1,5,6,11-13,15	1,6,7,9,14
A	US 5 629 014 A (KWIATEK ET AL.) 13 May 1997 (1997-05-13) cited in the application claims 1,29	1-14
A	EP 0 782 861 A (HISANITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.) 9 July 1997 (1997-07-09) page 4, line 54 - line 55 page 12 - page 17; examples 8-27	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 November 1999		03/12/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentstrasse 2 NL - 2200 HY The Hague Tel. (+31-70) 540-2040, Tx. 51 051 epo nl, Fax: (+31-70) 540-9016		Authorized officer Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/04757

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924032 A	20-05-1999	AU 1143899 A US 5935987 A	31-05-1999 10-08-1999
US 5629014 A	13-05-1997	US 5503844 A AU 6952694 A EP 0655900 A JP 7509258 T WO 9426218 A	02-04-1996 12-12-1994 07-06-1995 12-10-1995 24-11-1994
EP 782861 A	09-07-1997	AU 3618795 A US 5891920 A WO 9611022 A	02-05-1996 06-04-1999 18-04-1996

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 P 9/10		A 6 1 P 9/10	
F ターム(参考)	4C076 AA78 AA81 BB31 CC04 CC14 DD60 EE03 EE07 EE10 EE24 EE27 FF21 FF56 4C084 AA17 DC32 MA02 MA05 NA10 NA14 ZA451 ZA511 ZA541 ZB112 ZC332 ZC752 4C086 BA17 BC05 BC13 BC17 MA02 MA03 MA05 MA32 MA63 NA10 NA14 ZA45 ZA51 ZA54 ZB11 ZC33 ZC75 4C206 AA01 DA07 DB03 DB56 KA01 MA02 MA03 MA05 MA52 MA83 NA10 NA14 ZA45 ZA51 ZA54 ZB11 ZC33 ZC75		